

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 04316564
 PUBLICATION DATE : 06-11-92

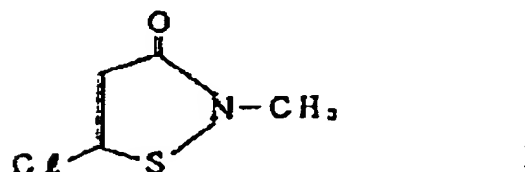
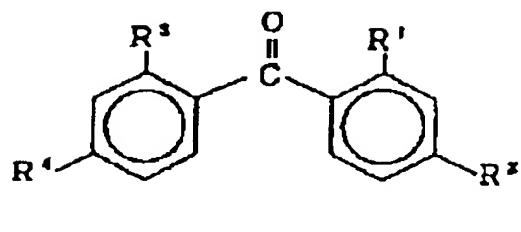
APPLICATION DATE : 12-04-91
 APPLICATION NUMBER : 03108797

APPLICANT : NIPPON SODA CO LTD;

INVENTOR : SUZUKI HIROYUKI;

INT.CL. : C07D275/03 C07C 49/83 C07C 49/84
 // A01N 43/80

TITLE : CLATHRATE COMPOUND AND ITS
 PRODUCTION



ABSTRACT : PURPOSE: To provide a new compound having suppressed skin irritation and useful as a main component for an easily handleable microbicide having quick action.

CONSTITUTION: The clathrate compound produced by using a hydroxybenzophenone compound of formula I (at least two of R¹ to R⁴ are OH and the others are H and/or lower alkoxy) as a host compound and 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one of formula II as a guest compound. The clathrate compound can be produced by adding a water-soluble microbicide containing the compound of formula II (e.g. commercially available Kason WT, product of Rohm & Haas) to an aqueous suspension of a compound of formula I (e.g. 2,4-dihydroxybenzophenone) and stirring the mixture at ordinary temperature to 50°C for 30-180min. The amount of the compound of formula II is 0.1-0.5mol based on 1mol of the compound of formula I.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-316564

(43) 公開日 平成4年(1992)11月6日

(51) Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 275/03

C 0 7 C 49/83

49/84

// A 0 1 N 43/80

1 0 2

A 7330-4H

E 7330-4H

8930-4H

7019-4C

C 0 7 D 275/02

審査請求 未請求 請求項の数2(全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平3-108797

(22) 出願日

平成3年(1991)4月12日

(71) 出願人 000004307

日本曹達株式会社

東京都千代田区大手町2丁目2番1号

(72) 発明者 浅井 真

千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達
株式会社機能製品研究所内

(72) 発明者 鈴木 啓之

千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達
株式会社機能製品研究所内

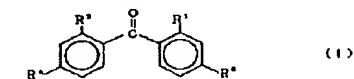
(74) 代理人 弁理士 横山 吉美 (外1名)

(54) 【発明の名称】 包接化合物およびその製造方法

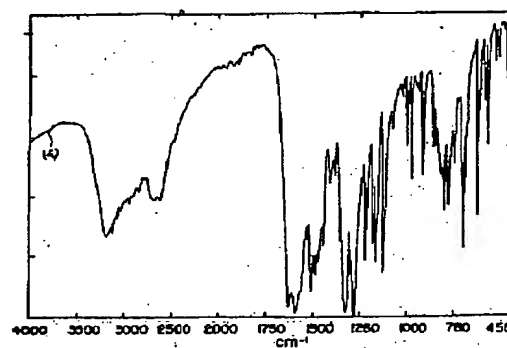
(57) 【要約】

【目的】 水溶性殺菌剤である、式 (I I) に示す5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン (C M I) をゲスト化合物とする再放出特性の優れた新規包接化合物を提供する。

【構成】 式 (I) に示すジヒドロキシベンゾフェノン類をホスト化合物とし式 (I I) に示すC M I をゲスト化合物とする新規包接化合物。



【効果】 包接化することにより、C M I の毒性、皮膚刺激性が低下し、安定性が向上する。また公知のC M I をゲスト化合物とする包接化合物に比較して、C M I の再放出速度が速く、即効性の殺菌剤の主成分として好適である。

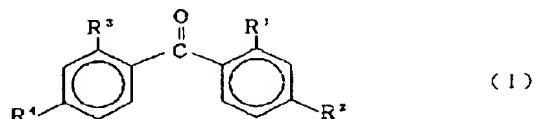


1

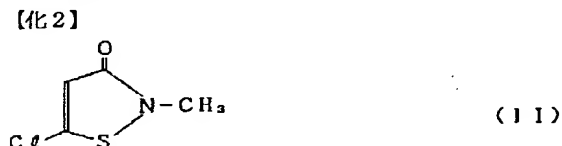
【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(1)

【化1】



(ここに、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ の少なくとも2個は水酸基、残りは水素原子および/または低級アルコキシ基を表す)で表されるヒドロキシベンゾフェノン類をホスト化合物とし、下記化学式(11)



で示される5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンをゲスト化合物とすることを特徴とする包接化合物

【請求項2】一般式(1)で示されるヒドロキシベンゾフェノン類の懸濁水中に、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾロンを含有する水溶性殺菌剤を添加することを特徴とする請求項1記載の包接化合物の製造方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規包接化合物に係り、さらに詳しくは、ヒドロキシベンゾフェノン類をホスト化合物とし、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンをゲスト化合物とする包接化合物に関する。

【0002】本発明の包接化合物は、殺菌剤として有効ではあるが、水溶性でかつ皮膚刺激性の強い5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを包接化し固形化するものであり、皮膚刺激性が緩和されるため、取扱いの容易な殺菌剤として広範囲に使用することができる。

【0003】

【従来の技術】各種工場施設の冷却水系あるいは紙パルプ抄造系などの水循環系においては、種々の菌類、藻類、動植物類等のスライムが付着し、様々な障害の原因となっている。たとえば冷却水系においては、ズーグレア状細菌、藻類、糸状菌等のスライム付着し、熱効率の低下、通水の悪化、金属材料等の腐食の誘発等の原因となっている。また紙パルプ抄紙系においては、細菌、糸状菌、酵母等のスライムが主に抄紙工程で発生し、これがパルプスラリー中に混入付着して製品の品質低下や紙切れ等の生産工程での障害を引き起こす。さらに海水を利用する火力発電所や製鉄所等の冷却水系の取水口や冷

2

却管内壁には、海水性の藻類やバクテリア、ムラサキガイ、ホヤ等の生物が付着し、これらの機能低下の原因となり、これら付着生物は水流等により剥離し、熱交換器のチューブやストレーナ等の部位の目詰まり等の障害も引き起し、通水系全体の機能低下の原因となっている。

【0004】従来、このようなスライム等による障害を防止するためには、スライムコントロール剤(抗菌剤)を使用することが、取扱上簡便であり、安価なことから一般的である。汎用されている抗菌剤としては、イソチアゾリン系化合物の水溶性抗菌剤が挙げられる。これらのうち特に5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン(以下「CMI」と略す)は抗菌力に優れており、冷却水系用、紙パルプ用、水泳プール用等の各種水系用スライムコントロール剤、抗菌剤、殺菌剤、殺菌剤として広く使用されている。

【0005】このCMIは、一般に

(1) ベーターチオケトアミドを酢酸エステル等の不活性有機エステル溶媒中でハロゲン化する。

(2) ベータ置換チオシアノアクリルアミドを酸で処理してイソチアゾロンを得、さらにハロゲン化する。

等の方法で製造されている(特公昭46-21240号公報参照)。

【0006】CMIの合成方法として、前記(1)および(2)のいずれの合成方法を採用しても、CMIだけを選択的に得ることはできず、副成分として抗菌力がCMIの約1/10である2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン(以下「MI」と略す)が混合したものしか得られない。しかも従来の技術では、反応生成混合物からCMIだけを選択的に取り出すことは困難であり、やむを得ず抗菌力が劣るMIが混合されたままの状態で使用しているのが実情である。

【0007】一方、CMIは、優れた抗菌力を有するが、極めて皮膚刺激性が強く、その取扱には多大な注意を払う必要があった。また、水中に投入して用いる際には、水中の有機物(アミン、還元性物質等)と反応して活性を失うため、長期に抗菌力を持続させることが困難であった。

【0008】近年、このCMIを選択的に包接化する試みがなされ、ホスト化合物としてビスフェノール系化合物やそれに類似した化学構造を有する化合物が提案されている(特開平1-190602号公報、特開昭62-22701号公報、特開昭61-53201号公報等参照)。

【0009】

【発明が解決しようとする問題点】前記引用文献等に記載されたホスト化合物は、CMIの包接能に優れており、それらの包接化合物では皮膚刺激性が大幅に緩和され、取扱いが容易となっている。

【0010】しかしながら、これらのホスト化合物を用いた包接化合物においては、使用時のCMIの水系中へ

の放出速度が遅すぎ、即効性の要求される系、たとえば列車等の循環式トイレの殺菌等には適用できなかった。

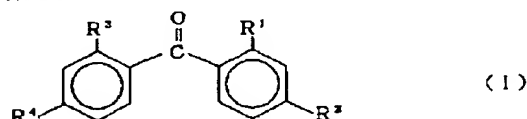
【0011】本発明は、CMIを選択的に包接した、かつ水系でのCMIの放出速度の速い新規包接化合物を提供することを目的とする。

【0012】

【問題点を解決するための手段】本発明者等は、前記目的を達成すべく鋭意研究した結果、ヒドロキシベンゾフェノン類が、CMIを選択的に包接するホスト化合物として極めて優れており、かつそれらの包接化合物からの水系におけるCMIの放出速度が公知の包接化合物に比較して極めて速いことを見出し、本発明を完成した。

【0013】本発明は、下記一般式(1)

【化3】



(ここに、 $R^1 \sim R^4$ の少なくとも2個は水酸基、残りは水素原子および/または低級アルコキシ基を表す)で表されるヒドロキシベンゾフェノン類をホスト化合物とし、下記化学式(1)

【化4】



に示す5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンをゲスト化合物とすることを特徴とする包接化合物である。以下本発明を詳細に説明する。

【0014】(ホスト化合物) 前記一般式(1)で表されるホスト化合物の具体例として、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン(以下「2,4-DHB」と記す。)、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン(以下「4,4'-DHB」と記す。)、2,2'-ジヒドロキシベンゾフェノン(以下「2,2'-DHB」と記す。)、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン(以下「2,2'-DHMB」と記す。)、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン(以下「THB」と記す。)等が挙げられる。中でも2,4-DHB、4,4'-DHBおよびTHBは、得られる包接化合物が常温で固体であり、取扱いが容易なことから好ましく、特に2,4-DHBはCMIの選択包接性に優れることから好ましい。

【0015】(ゲスト化合物) 前記化学式(11)で表されるCMIは、一般に市販されている合成時の副成分であるMI、安定化剤としての塩化マグネシウム、硝酸マグネシウム等を含有する水溶性殺菌剤(商品名: ケーソンWT、ローマ アンド ハース社製)の主成分であ

る。

【0016】(包接化合物) 包接化合物は、前記ホスト化合物を水中に懸濁したスラリー中に、前記CMIを主成分とする水溶性殺菌剤を添加、常温~50℃の温度下に30分~180分間攪拌することにより、CMIがホスト化合物に包接される。CMIの包接量は、ホスト化合物の種類、反応温度、反応時間により異なるがホスト化合物1モルに対し、0.1~0.5モルである。

【0016】前記反応において、水溶性殺菌剤中に副成分として存在するMIも包接されるが、その包接量は、MI/CMI(モル比)は0.15以下である。特に2,4-DHBの場合はMI/CMI(モル比)は0.05と小さく、ホスト化合物として好適である。

【0017】(包接化合物の使用方法) 前記包接化合物は、水系中で包接したCMIを再放出し、殺菌剤としての効力を発現する。したがって、従来公知の殺菌剤等の水処理剤を処理水系中に添加する各種の方法を採用することができる。たとえば、(1)液状または粉末状の包接化合物を、処理水系中に連続的または間欠的に定量添加する方法、(2)常温で固体の包接化合物の成形体、たとえば錠剤、粒剤等をカラム充填し、処理水を通水する方法、(3)包接化合物を水不溶性、かつ水透過性の袋、カートリッジ等の容器に入れ、処理水に浸漬または浮遊させる方法、(4)直接または塗料、樹脂等に混入し、機器、配管等の機材の処理水と接触している表面に塗布または付着させる方法等を採用することができる。

【0018】

【作 用】本発明は、前記詳述したようにCMIをゲスト化合物とし、ホスト化合物としてヒドロキシベンゾフェノン類を選択したことを特徴とする。この種のホスト化合物としての条件は、

- (1) 分子構造内に、分子の剛直性を保つためのフェニル基を有する。
- (2) 水溶性のCMIを水系で徐放させるためには、ホスト化合物が水難溶性であること。
- (3) 水系中でのCMIの再放出速度が一定の水準にあること。
- (4) 低価格で、毒性の低いもの。

である。これらの条件を満足するホスト化合物として、前記ヒドロキシベンゾフェノン類が選択されたが、これらの包接化合物からのCMIの再放出速度が、従来公知の類似の包接化合物に比較して速い理由については明らかではない。

【0019】一方、CMIは包接されることにより、その毒性、皮膚刺激性等はホスト化合物の毒性、皮膚刺激性等に左右されるために低減され、また使用中に他の物質と反応して抗菌活性が低下することも防止される。

【0020】(実施例) 以下、本発明を実施例および比較例により、さらに詳細に説明する。ただし、本発明の範囲は、以下の実施例により何等の制限を受けるも

のではない。

【0021】(1) 包接化合物の製造

(試料：A-1～A-9，および比較試料：C-1)

ホスト化合物として、2,4-DHB、4,4'-DHB、2,2'-DHB、2,2'-DHMBおよびTHBの各5.7mmolを水10mlに分散し懸濁させた。この中に、CMIを主成分とする水溶性殺菌剤（商品名：ケーソンWT、ロームアンドハース社製）10g（CMIとして5.7mmol相当）を添加し、25～50℃の温度下に30分～3時間攪拌し反応させた。この反応液を室温まで冷却した後、メンブランフィルターで濾過もしくはを分液し室温にて真空乾燥することにより試料：A-1～A-9を得た。また比較のために、ホスト化合物として2,2'-メチレンビス（4-クロロフェノール）を使用した以外には、前記試料と同一の条件でCMIを包接させ比較試料：C-1を調製した。

【0022】使用した水溶製殺菌剤の分析値を、下記に*

*示す。

CMI：10.1wt%

MI：3.8wt%

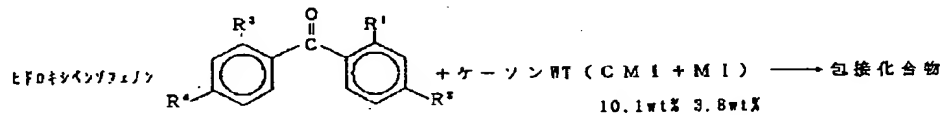
残部：塩化マグネシウム+硝酸マグネシウム+水

【0023】得られた試料および比較試料を、IR、X線回折、DTA、HPLCおよびTLCで解析した結果、両出発物質とは別の挙動を示したことから、包接体の形成を確認した。さらに、X線マイクロアナライザーにより、塩化マグネシウム、硝酸マグネシウムは含まれていないことが確認された。各試料および比較試料の製造条件、CMIおよびMIの包接量、常温で固体の試料については融点を、表1に示す。また試料（A-1）、2,4-DHBおよび水溶性殺菌剤から単離したCMIのIRスペクトルをそれぞれ、図1、図2および図3に、X線スペクトルを図4に示す。

【0024】

【表1】

表1.



番 号		試 料 番 号	ホ ス ト 化 合 物					反 応 条 件		ゲ ス ト / ホ ス ト モ ル 比			融 点 ℃
			R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融点 ℃	温度 ℃	時間 分	CMI	MI	H ₂ O	
実 施 例	1 - 1	A - 1	-OH	-OH	-H	-H	144	40	180	0.430	0.020	—	62.7
	1 - 2	A - 2	-OH	-OH	-H	-H	144	40	120	0.880	0.010	—	65.2
	1 - 3	A - 3	-OH	-OH	-H	-H	144	40	30	0.200	0.005	—	80.4
	1 - 4	A - 4	-OH	-OH	-H	-H	144	30	30	0.050	0.002	—	53.5
	1 - 5	A - 5	-H	-OH	-H	-OH	214	40	180	0.191	0.027	—	67.5
	1 - 6	A - 6	-OH	-H	-OH	-H	63	30	180	0.468	0.055	—	油 状
	1 - 7	A - 7	-OH	-H	-OH	-H	63	25	180	0.461	0.058	—	油 状
	1 - 8	A - 8	-OH	-OCH ₃	-OH	-H	71	50	60	0.100	0.013	—	不明確
	1 - 9	A - 9	-OH	-OH	-OH	-OH	197	30	180	0.200	0.020	1.510	不明確
比	1 - 10	C - 1	2,2'-メチレンビス(4-クロロフェノール)				160	80	180	0.441	0.065	—	110

【0025】

【図1】

【0026】

【図2】

【0027】

【図3】

【0028】(2) CMIの放出試験

前記第(1)項で得られた試料（A-1）、比較試料（C

1）およびCMI単独のそれぞれを、CMI換算で10mgとなるようにセルロース透析膜に入れ、これを純水1リットルに浸漬し、溶出試験器を用いて攪拌速度100rpmで攪拌しながら一定時間後のCMIの放出量を測定し、その経時変化を調べた。測定結果を表2に、放出曲線を図5に示す。

【0029】

【表2】

表2. 試料中のCMIの放出率 (重量%)

番 号	試 料 番 号	経過時間 (分)								
		15	30	45	60	90	120	180	240	420
2-1	A-1	19.3	32.2	49.1	60.5	74.7	83.2	93.0	100	—
2-2	C-1	11.0	17.3	19.6	20.7	22.7	34.5	37.2	46.0	53.5
2-3	CMI	57.1	99.7	100	—	—	—	—	—	—

表中、試験番号2-1は実施例、試験番号2-2および2-3は比較例である。

【0030】表2から明らかなように、CMI単独では透析膜の袋の浸漬から30分でCMIが放出してしまい、逆に比較試料(C-1)では、7時間経過後が約50パーセントしか放出しないのに対し、試料(A-1)では、約3時間で約90パーセントの放出率となり、適度の徐放性を示す。

【0031】

【発明の効果】本発明の包接化合物は、前記したように殺菌剤として有効なCMIをゲストとし、ジヒドロキシベンゾフェノン類をホストとした新規包接化合物である。

【0032】本発明の包接化合物は、

- (1) 毒性および皮膚刺激性の高いCMIを、より低毒性のジヒドロキシベンゾフェノン類をホストとして包接したことにより、毒性および皮膚刺激性が低下する。
- (2) 特に常温で固体のものは、打錠成形も可能であり極めて取扱いが容易である。
- (3) 水系中において、有効成分のCMIが、適度の速さで再放出されるため、即効性と徐放性とを兼備した殺菌剤として有効である。

(4) ホスト化合物が、有効成分のCMIを保護するため、CMIが他の物質と反応し抗菌活性が低下するのが防止される。

【0033】本発明は、即効性と徐放性とを兼備した殺菌剤として有効であり、かつ取扱いの容易な新規包接化合物およびその製造方法を提供するものであり、その産業上の、特に水処理分野における意義は極めて大きい。

【図面の簡単な説明】

【図1】試料(A-1、包接化合物)のKBr法による赤外線吸収スペクトル。

【図2】2,4-DHB(ホスト化合物)のKBr法による赤外線吸収スペクトル。

【図3】CMI(ゲスト化合物)のKBr法による赤外線吸収スペクトル。

【図4】試料A-1(包接化合物)、2,4-DHB(ホスト化合物)およびCMI(ゲスト化合物)のX線回折図。図中、(a)は試料A-1を、(b)は2,4-DHBをおよび(c)はCMIの場合をそれぞれ示す。

【図5】試料A-1(包接化合物)および比較試料C-1からのCMIの再放出曲線。図中、(a)は試料A-1を、(b)は比較試料C-1をおよび(c)はCMI単独の場合をそれぞれ示す。

【図1】

【図2】

図1 試料A-1(包接化合物)

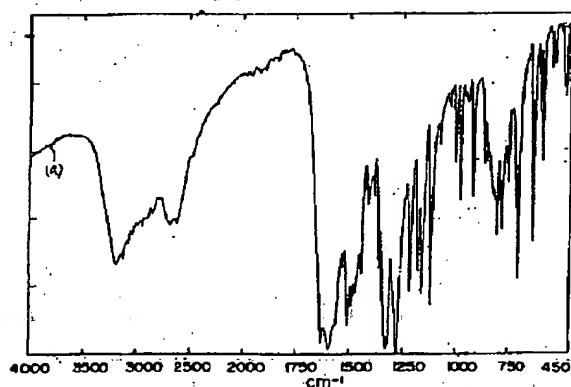
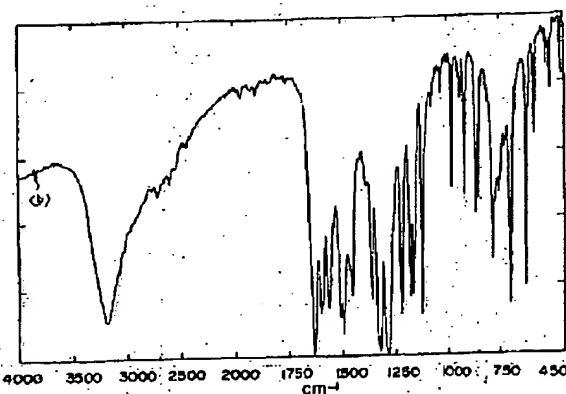
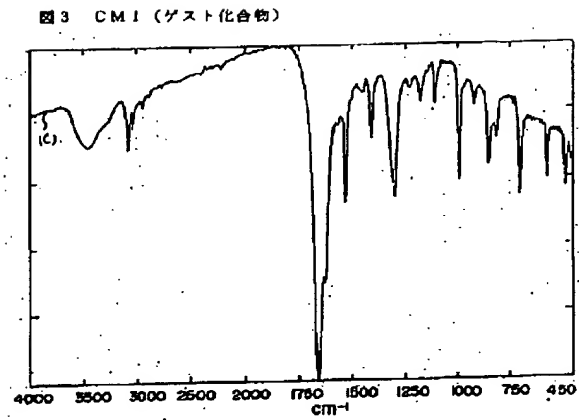


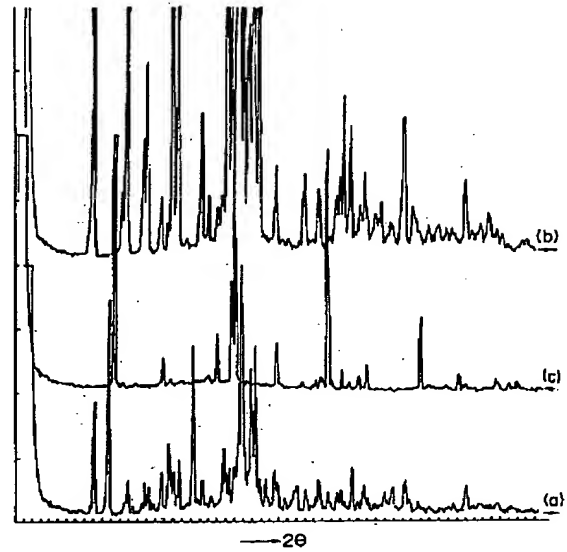
図2 2,4-DHB(ホスト化合物)



【図3】



【図4】



【図5】

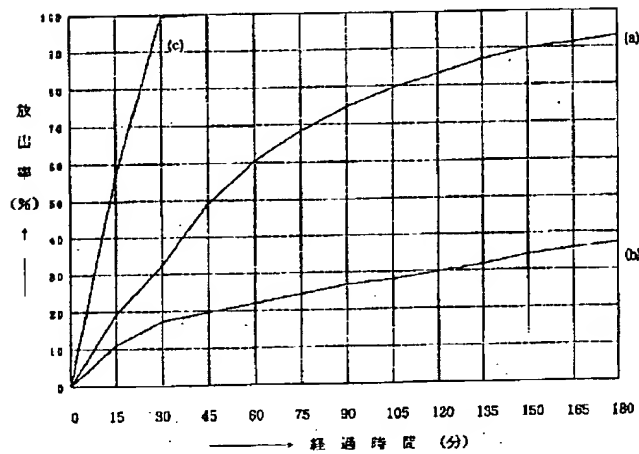


図5 再放出曲線